

Title	The Expression Profile of Phosphatidylinositol in High Spatial Resolution Imaging Mass Spectrometry as a Potential Biomarker for Prostate Cancer(Abstract_要旨)
Author(s)	Goto, Takayuki
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2016-03-23
URL	https://doi.org/10.14989/doctor.k19552
Right	
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	ETD

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	後 藤 崇 之
論文題目	The Expression Profile of Phosphatidylinositol in High Spatial Resolution Imaging Mass Spectrometry as a Potential Biomarker for Prostate Cancer （高解像度質量顕微鏡を用いたホスファチジルイノシトールの発現プロファイルは前立腺癌のバイオマーカーとなり得る）		
（論文内容の要旨）			
<p>前立腺癌は欧米男性の癌死の第2位を占め、本邦でも罹患率の増加に伴いその重要性が増している。前立腺癌の診断においては血清 PSA 値が広く用いられているが、偽陽性率が高いことや、予後予測マーカーとしては不十分であることから、PSA を補完する新規バイオマーカーが求められている。近年、前立腺癌と脂質代謝の関連が指摘されており、血清中の様々な脂肪酸値と前立腺癌のリスクが関連するという報告や、ある種の極性脂質やコレステロールが前立腺癌の進展に関わるという報告がある。一般的な脂質分析においては、脂質の抽出という行程が必要であるため、組織上で直接脂質分布を解析することは困難であった。一方で、質量顕微鏡(IMS)は、分子の抽出なしに、組織切片上での脂質分布を、位置情報を持ったまま網羅的に解析出来ることが特色である。ただし、早期の前立腺癌では癌部は間質に囲まれ、正常腺管と混在して存在するため、従来型の低解像度 IMS では、正確に癌部と非癌部を分けて解析することは困難であった。本研究では、高解像度 IMS を用いて前立腺癌組織の脂質分布を解析し、そのバイオマーカーとしての可能性を探索することを目的とした。最初に、Optimal Cutting Temperature(OCT)包埋された前立腺癌組織が適切なサンプルとなり得るか評価するためにヒト前立腺癌ゼノグラフトを用いて、高解像度 IMS 分析を行い、OCT 包埋標本と新鮮凍結標本のスペクトルの比較を行った。実臨床で多用されている OCT 包埋標本は従来 IMS 分析に不適とされてきたが、マトリックスに9アミノアクリジンを用いることで、OCT 包埋標本でも新鮮凍結標本と同等のスペクトルが得られることを示した。次に、前立腺全摘を行った前立腺癌患者の OCT 包埋標本を用いて高解像度 IMS 分析を行い、従来型では困難であった前立腺癌部と正常腺管部の詳細な脂質分布の比較を行った。Discovery set(14 例)において、前立腺に高発現する 26 分子を同定し、MS/MS 解析により、それらのうち 14 分子はホスファチジルイノシトール(PI)、3 分子はホスファチジルエタノールアミン(PE)、3 分子はホスファチジン酸(PA)であることを同定した。また、PI(18:0/18:1)と PI(18:0/20:3)、PI(18:0/20:2)は正常腺管と比べて癌部で有意に発現が亢進していた。さらに Discovery set を用いた orthogonal partial least squares discriminant analysis(OPLS-DA)解析により癌部と正常腺管で PI の発現プロファイルが有意に異なることを示し、PI の発現プロファイルによる前立腺癌の組織診断アルゴリズムを作成した。Validation set(24 例)において、このアルゴリズムは感度 87.5%、特異度 91.7%の診断率であった。本研究により、高解像度 IMS を用いることで、前立腺癌部、正常腺管部、間質部が混在する組織の中から、前立腺癌細胞のみに特異的に発現している分子を選別することが可能であると考えられた。さらに、前立腺癌部で高発現する数種類の PI を同定し、これらの PI の発現プロファイルの差異は、前立腺癌の新たな診断マーカーとなり得る可能性が示唆された。</p>			

<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>前立腺癌の診断における血清 PSA 値の特異度は低く、より癌特異的なバイオマーカーの開発が求められている。申請者は、高解像度質量顕微鏡 (IMS)を用いて前立腺組織を観察し、その脂質の発現プロファイルが前立腺癌特異的なバイオマーカーとなる可能性を探索した。まず、ヒト前立腺癌ゼノグラフト組織を用いた解析により、O.C.T.コンパウンド包埋された前立腺癌組織が、高解像度 IMS 分析の適切なサンプルとなり得ることを示した。次に、前立腺全摘術により摘出した前立腺組織の OCT 包埋標本を用いて、高解像度 IMS 分析を行った。Discovery set 14例において、前立腺に発現する 26分子を同定した。それらの構造解析を行ったところ、14分子がホスファチジルイノシトール (PI)であり、そのうちの3種のPIが正常腺管部と比べ癌部で有意に発現が亢進していた。さらに、14種のPIを用いた癌部と正常腺管部との判別分析を行い、PIの発現プロファイルによる前立腺癌の組織診断アルゴリズムを作成した。Validation set 24例において、同アルゴリズムの正診率は感度 87.5%、特異度 91.7%であった。以上より、PIの発現プロファイルは、前立腺癌の新たな診断マーカーとなり得ると考えられた。</p> <p>以上の研究は前立腺組織における脂質分布の解明に貢献し前立腺癌の新規バイオマーカーの開発に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成27年11月11日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			